



Office de la propriété
intellectuelle
du Canada

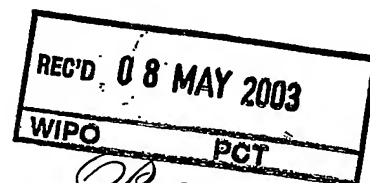
Un organisme
d'Industrie Canada

Canadian
Intellectual Property
Office

An Agency of
Industry Canada

PCT/CA 03/00516

88 APRIL 2003 28.04.03



*Bureau canadien
des brevets
Certification*

*Canadian Patent
Office
Certification*

La présente atteste que les documents
ci-joints, dont la liste figure ci-dessous,
sont des copies authentiques des docu-
ments déposés au Bureau des brevets.

This is to certify that the documents
attached hereto and identified below are
true copies of the documents on file in
the Patent Office.

Mémoire descriptif et dessins, de la demande de brevet no. 2,380,671, tels que déposés, le
5 avril 2002, par **UNIVERSITÉ DE SHERBROOKE**, cessionnaire de Martin Brouillette
et Stéphane Dufresne, ayant pour titre: "Seringue sans Aiguille pour L'Injection Sous-
Cutanée de Gouttelettes Médicamenteuses."

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

L. Bégin
Agent certificateur / Certifying Officer

28 avril 2003

Date

Canada

(CIPD 68)
04-09-02

OPIC  CIPO

Précis de l'invention

Une seringue sans aiguille servant à produire de petites gouttelettes et à les accélérer à des vitesses suffisamment grandes pour
5 que celles-ci puissent pénétrer dans la peau du patient et ainsi produire l'effet médical recherché est décrite dans le présent document.

TITRE DE L'INVENTION

Seringue sans aiguille pour l'injection sous-cutanée de gouttelettes médicamenteuses.

DOMAINE DE L'INVENTION

- 5 La présente invention a trait aux seringues. Plus spécifiquement, la présente invention a trait à l'injection sous-cutanée sans aiguille.

DESCRIPTION DE L'ART ANTÉRIEUR

- 10 Deux brevets ont déjà été accordés pour des appareils permettant d'injecter à haute vitesse des poudres médicamenteuses dans la peau du patient à partir de gaz à haute pression.

- 15 *Bellhouse et al.* dans leur brevet US no. 5, 899,880 ont développé une seringue permettant d'accélérer le médicament à des vitesses suffisantes pour obtenir l'effet thérapeutique désiré. Une entreprise, *Powderject Research Limited* au Royaume-Uni et *Powderject Vaccines, Inc.* aux États-Unis a démarré pour l'exploitation du concept.

McCabe dans son brevet US 5,865,796 a développé, pour le compte de la même entreprise, un appareil essentiellement similaire, principalement destiné à l'usage en laboratoire, pour l'injection de matériel génétique.

- 20 Ces deux appareils utilisent un médicament sous forme de poudre et accélèrent un gaz inerte à l'aide d'un tube à ondes de choc.

Plusieurs entreprises commercialisent déjà des seringues sans aiguilles :

- 25 - *Powderject* (www.powderject.com) utilisent un mini-tube à choc pour accélérer des particules microscopiques dans la peau du patient ;

- Bioject (www.bioject.com) utilisent un micro-jet de liquide à haute pression pour pénétrer la peau sans aiguille;
- Advantajet (www.advantajet.com) utilisent un micro-jet de liquide à basse pression. Le système est optimisé pour l'insuline; et
- 5 - Medijet (www.medijet.com) utilisent un système d'injection d'insuline semblable à celui de Advantajet.

Il ne semble exister aucun concept basé sur la pénétration de micro-gouttelettes voyageant à haute vitesse comme moyen de livraison de médicaments ou autres agents thérapeutiques.

10 **OBJETS DE L'INVENTION**

Un objet de la présente invention est donc de présenter un nouveau type de seringue sans aiguille.

- D'autres objets et caractéristiques de la présente invention apparaîtront dans la description qui suit, relative à un mode de réalisation
- 15 préférentiel, non limitatif et illustré par les figures annexées qui représentent schématiquement :

BRÈVE DESCRIPTION DES FIGURES

La Figure 1 illustre le fonctionnement du concept de seringue selon une incorporation de la présente invention;

- 20 La Figure 2 illustre le processus de formation de gouttelettes;

La Figure 3 représente un montage expérimental selon une incorporation de la présente invention;

La Figure 4 représente le fonctionnement du montage de la Figure 3; et

- 25 La Figure 5 représente une construction alternative selon une seconde incorporation de l'invention.

DESCRIPTION DÉTAILLÉE DE L'INVENTION

Un mode de réalisation de la présente invention sera maintenant décrit à titre purement indicatif.

5 L'invention sert à injecter des substances, sous forme de gouttelettes, dans l'épiderme du patient sans perforer la peau comme c'est le cas avec une aiguille. Les substances visées comprennent, entre autres : des vaccins, des anesthésiques, des médicaments, des hormones et des composés génétiques. Ces substances liquides
10 parviennent à pénétrer la peau du patient grâce à leur petite taille et à la vitesse que produit le dispositif.

Plus précisément, la présente invention sert à produire de petites gouttelettes et à les accélérer à des vitesses suffisamment grandes pour que celles-ci puissent pénétrer dans la peau du patient et ainsi produire
15 l'effet médical recherché. Les avantages d'une telle approche sur les aiguilles sont assez évidents, les deux principaux étant : la réduction du risque d'infection et aussi la quasi-élimination de la douleur et de la peur.

Le dispositif proposé comprend généralement deux systèmes. Un premier système permet de produire des gouttelettes d'une taille désirée, et à un débit sélectionné. Un second système permet d'accélérer les
20 gouttelettes à une vitesse sélectionnée et de les diriger à un endroit déterminé de la surface de la peau ou d'un autre tissu cible.

Le système de production des gouttelettes peut utiliser une membrane comprenant des micro-trous à travers laquelle un liquide est
25 forcé au moyen d'une pression exercée en amont de la membrane.

Alternativement, le système de production de gouttelettes microscopiques de taille contrôlée peut utiliser un atomiseur ultrasonique, tel qu'utilisé dans les humidificateurs ultrasoniques, par exemple.

Le système d'accélération des gouttelettes peut comprendre l'entraînement des gouttelettes dans un jet gazeux à haute vitesse, au moyen d'un convergent-divergent permettant d'obtenir un régime quasi-permanent, ou au moyen d'un tube à choc ou à expansion permettant d'obtenir un écoulement instationnaire.

Le système d'accélération peut alternativement être basé sur une accélération électrostatique. Dans ce cas, les gouttelettes sont préalablement chargées, par frottement par exemple. Puis elles sont soumises à un champ électrostatique créé entre deux plaques parallèles, pleines ou perforées, chacune des plaques étant reliée à un potentiel électrique opposé et disposée parallèlement à la surface ciblée pour l'injection.

Finalement, le système d'accélération peut également être basé sur une injection directe, en produisant un jet liquide à haute vitesse, en aval d'une membrane à micro-trous, qui devient instable et se transforme en un train de gouttelettes. Dans ce cas, la membrane perforée est positionnée près de la surface ciblée pour l'injection et parallèle à celle-ci.

Ainsi, la présente invention propose différentes méthodes de production de gouttelettes, ainsi que différentes méthodes permettant de les accélérer. Il apparaîtra clairement à une personne versée dans l'art que de nombreuses combinaisons de ces différentes méthodes de production de gouttelettes et de ces différentes méthodes d'accélération sont possibles.

Il est à noter que dans les systèmes d'accélération des gouttelettes basés sur un entraînement de gaz à haute vitesse, les gouttelettes peuvent être injectées à différents endroits de l'écoulement gazeux, et ce quelle que soit la méthode de production de gouttelettes utilisée. Par exemple, si un convergent-divergent est utilisé pour produire

un écoulement gazeux en régime quasi-permanent, les gouttelettes peuvent être introduites dans cet écoulement an amont, en aval, ou bien au col du convergent-divergent.

La Figure 1 illustre de façon schématisée le fonctionnement du concept. Il s'agit d'un réservoir (1) rempli de gaz inerte à haute pression, lié au convergent-divergent (2) et au réservoir de liquide (3). À l'extrémité du convergent-divergent se trouve la peau du patient (4). De plus, la membrane (5) se trouve dans la partie supérieure de réservoir de liquide et au col du convergent-divergent. Le réservoir est séparé du convergent-divergent et du réservoir de liquide par des valves (6-7).

Pour déclencher l'appareil, on ouvre premièrement la valve (6), ce qui accélère le gaz inerte dans le convergent-divergent. Par la suite, on ouvre la valve (7) afin de propulser le liquide en travers de la membrane.

Tel qu'illustré à Figure 2, lorsque le liquide traverse la membrane il se produit un jet qui est par la suite transformé en gouttelettes. Ces dernières sont finalement accélérées par l'écoulement gazeux vers la peau du patient. Il est à noter que le liquide est accéléré par la différence de pression entre le réservoir et le col du convergent-divergent. En outre, le débit de liquide est déterminé par le nombre et la taille des trous constituant la membrane.

Il est à noter que la membrane illustrée à la Figure 2 ne comprend qu'un orifice, à titre d'exemple. En pratique, le nombre et le diamètre des orifices sont déterminés en fonction de l'application visée.

L'ordre d'ouverture des valves n'est pas à dédaigner. En effet, on doit premièrement obtenir un régime permanent dans le convergent-divergent pour assurer une vitesse uniforme des gouttelettes. La vitesse et la taille des gouttelettes contrôlent la profondeur de pénétration dans la peau du patient. De plus, ces deux paramètres doivent être optimisés

afin de maximiser l'efficacité thérapeutique et minimiser les traumatismes potentiels.

Dans un premier temps, la théorie servant à calculer l'écoulement de gaz dans le dispositif a été établie. En particulier, le modèle montre
5 que la vitesse produite dans le convergent-divergent est essentiellement fonction :

- du rapport de pression entre le gaz du réservoir et celui à la sortie du convergent-divergent;
- 10 - des propriétés thermodynamiques des gaz du réservoir et de la sortie du convergent-divergent, notamment la vitesse du son (qui dépend de la température) et le rapport de chaleurs spécifiques de ces deux gaz; et
- du rapport de section entre le col et la sortie du convergent-divergent.

15 En plus de ces caractéristiques, la vitesse des gouttelettes est aussi fonction :

- de la taille des gouttelettes; et
- de la longueur du divergent.

Les paramètres que nous avons validés expérimentalement sont :

- 20
- la vitesse du gaz à la sortie; et
 - le niveau de pénétration des gouttelettes dans la peau.

Le montage expérimental, schématisé à la figure 3, reprend essentiellement la géométrie montrée à la figure 1, qui est celle utilisée pour les calculs théoriques. Les sections au col et à la sortie du
25 convergent-divergent sont respectivement 50 et 77 mm². Avec ce rapport de sections, une pression au col de 410 kPa et une pression de sortie de

101.3 kPa, la vitesse du fluide à la sortie est de 800 m/s. Nous avons donc positionné deux capteurs de pression afin de mesurer ces valeurs. Par la suite, on injecte 1cc d'eau dans le réservoir de liquide et la membrane comprenait 6 trous d'un diamètre moyen de 200 microns.

- 5 Pour déterminer la taille des gouttelettes, nous avons utilisé la mécanique des jets. La théorie [ANNO J.N. (1977), The Mechanics of Liquid Jets, Lexington Book, 103p.] stipule que le diamètre des gouttes formées est environ deux fois plus grand que le diamètre du trou. Par conséquent, les gouttelettes résultantes possédant donc un diamètre d'environ 400
- 10 microns, ce qui est passablement grand.

- Pour déterminer si les gouttelettes étaient en mesure de pénétrer dans la peau, des essais ont été effectués sur de la peau de poulet. Pour bien visualiser le niveau de pénétration, nous avons coloré les gouttelettes. Il a été observé que les gouttelettes pouvaient pénétrer les
- 15 cibles jusqu'à une profondeur d'environ 1mm.

Notamment, en contrôlant à la fois la taille des gouttelettes avec le diamètre des micro orifices et la vitesse des gouttelettes avec les propriétés du jet de gaz, la profondeur de pénétration du médicament liquide peut donc être contrôlée avec grande précision et fiabilité.

- 20 Plusieurs appareils sont envisageables pour exploiter le concept de base d'injections de gouttelettes décrit ci-dessus. Une seringue générique basée sur ce principe de base pourrait comporter les composantes suivantes :

- un réservoir de gaz inerte à haute pression, d'un diamètre de sortie
- 25 égal ou supérieur au col du convergent-divergent;
- un convergent-divergent pour accélérer les particules;
- un réservoir de liquide;

- une membrane;
- un silencieux pour atténuer le son de l'écoulement; et
- un mécanisme pour déclencher l'appareil.

La configuration de base de l'appareil comprend les six
5 composantes susmentionnées dans un arrangement qui offre une
fonctionnalité acceptable. Dans la configuration de base, le réservoir
primaire est à une pression suffisamment élevée afin d'assurer un
nombre prédéterminé d'injections. Ce dernier est lié à deux réservoirs
secondaires, le premier menant au convergent-divergent et le second au
10 réservoir de médicament liquide. Pour obtenir une vitesse des
gouttelettes uniforme autant durant la première que la dernière injection,
la pression de la sous chambre se doit d'être constante. Afin d'acquérir
cette pression, un agencement de ressorts-pistons est utilisé. Le
médicament liquide est inséré dans le réservoir par une dépression
15 causée par le piston. Une fois le piston à sa position basse, il est bloqué
jusqu'au déclenchement du mécanisme.

Plusieurs variations de ce concept de base sont possibles, par
exemple :

- 20 - Le réservoir de gaz inerte peut être remplaçable ou remplissable
ou la seringue peut être jetable;
- la pression nécessaire dans les chambres secondaires peut être
ajustée à l'aide des ressorts (mano-détendeurs mécaniques);
- les pistons peuvent être l'un dans l'autre, cependant leurs courses
sont limitées par des butoirs;
- 25 - des purges peuvent être utilisées afin de rendre plus aisée l'entrée
du liquide dans la seringue;

- la membrane peut être changée en cas de bris et le nombre de trous peut varier afin de changer le débit (selon l'application);
 - un convergent peut être utilisé à la place d'un convergent-divergent, si les vitesses requises sont inférieures à Mach 1; et
- 5 - plusieurs principes pour le système d'insertion du liquide sont envisagés : utiliser soit une seringue, ou des capsules spéciales pour l'application ou bien même une capsule que l'on peut utiliser pour plusieurs injections (p.ex. pour le diabète).

10 Il est à souligner que, dans le cas d'une seringue réutilisable ou utilisable pour plus d'une injection, la pression dans la chambre doit demeurer constante d'une injection à l'autre afin d'assurer une répétabilité des paramètres d'injection d'une utilisation à l'autre.

15 Au lieu d'utiliser des systèmes pistons/ressorts, il existe des micro-valves électroniques qui se prêtent bien à cette application. De plus, le système entier peut se contrôler électroniquement, notamment la pression secondaire, le système de détente et la minuterie (voir Figure 5).

20 Il va de soi que la présente invention fut décrite à titre purement indicatif et qu'elle peut recevoir plusieurs autres aménagements et variantes sans pour autant dépasser le cadre de la présente invention tel que délimité par les revendications qui suivent.

Les réalisations de l'invention au sujet desquelles un droit exclusif de propriété ou de privilège est revendiqué, sont définies comme il suit:

1. Une seringue telle que décrite ci-dessus.

Application number/ Numéro de demande : 2380671

Documents of poor quality scanned
.... (request original documents in File Prep. Section on the 10th floor)

Documents de piètre qualité numérisés
(Pour obtenir les documents originaux, veuillez vous adresser à la Section de préparation
des dossiers, située au 10^e étage)

CA 02380671 2002-04-05

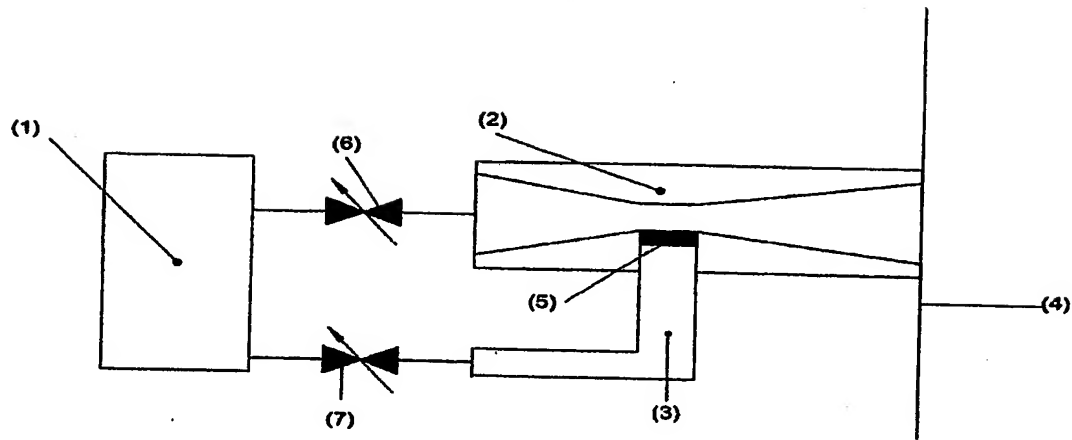


Figure 1

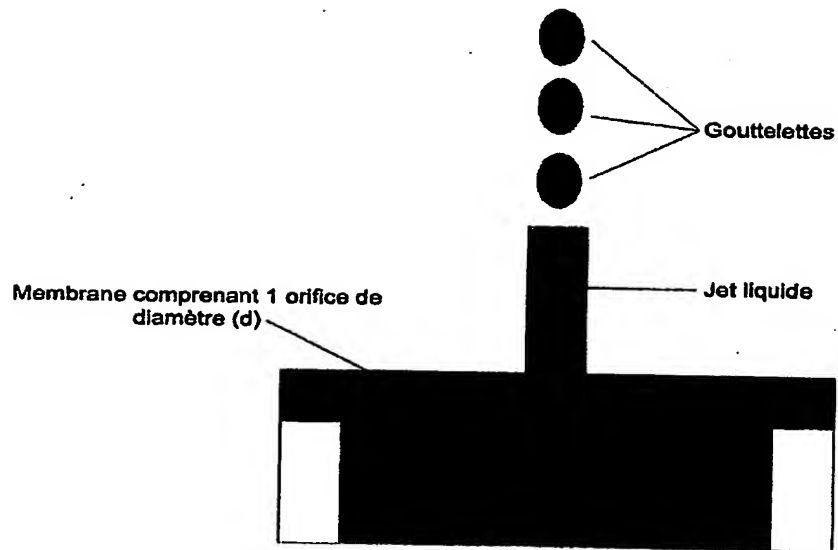


Figure 2

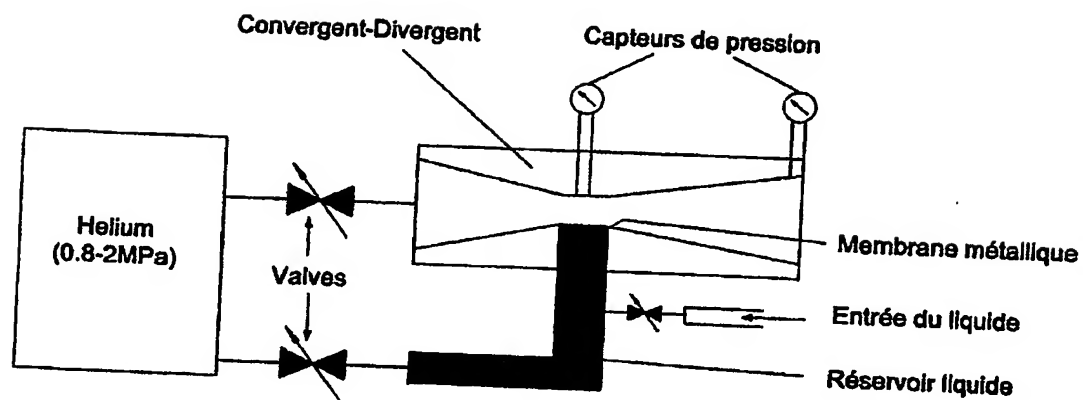


Figure 3

CA 02380671 2002-04-05

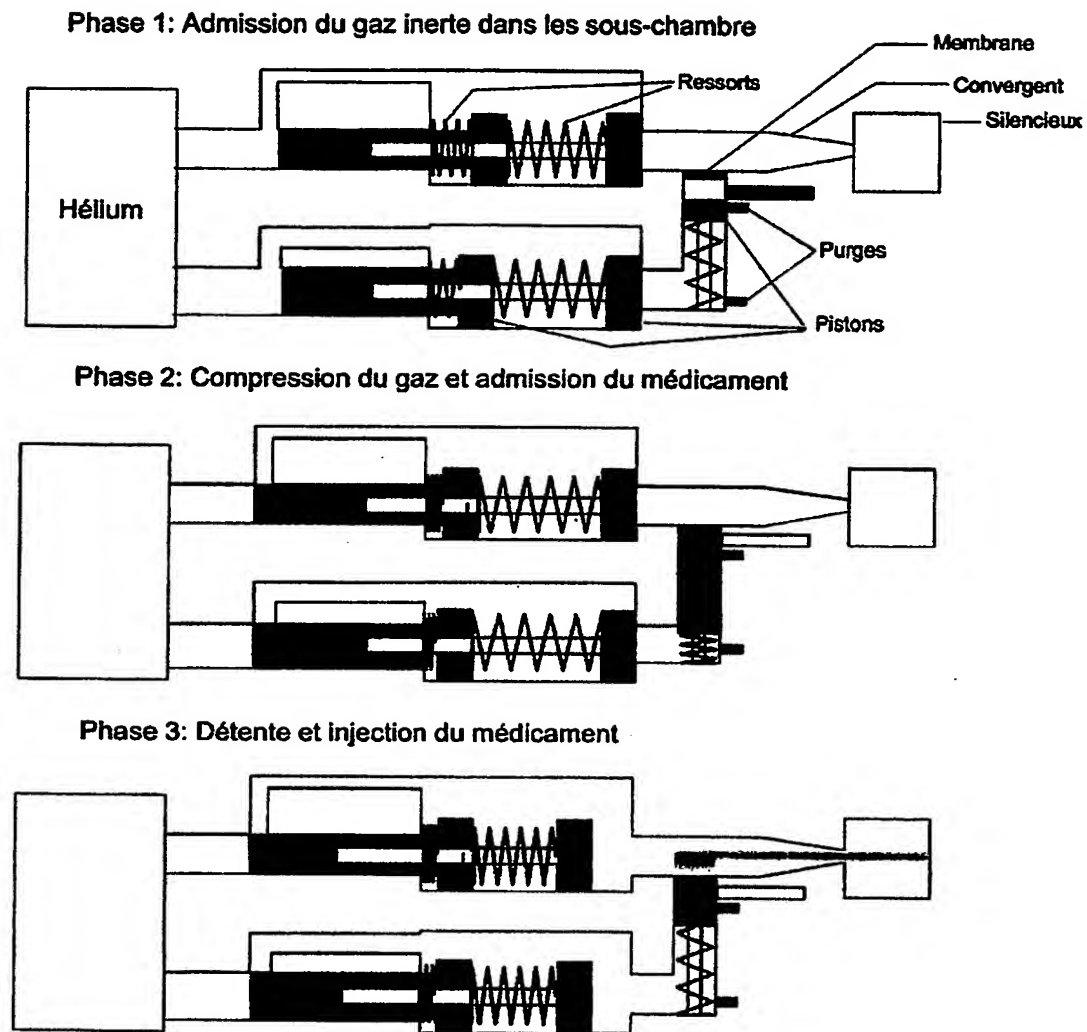


Figure 4

CA 02380671 2002-04-05

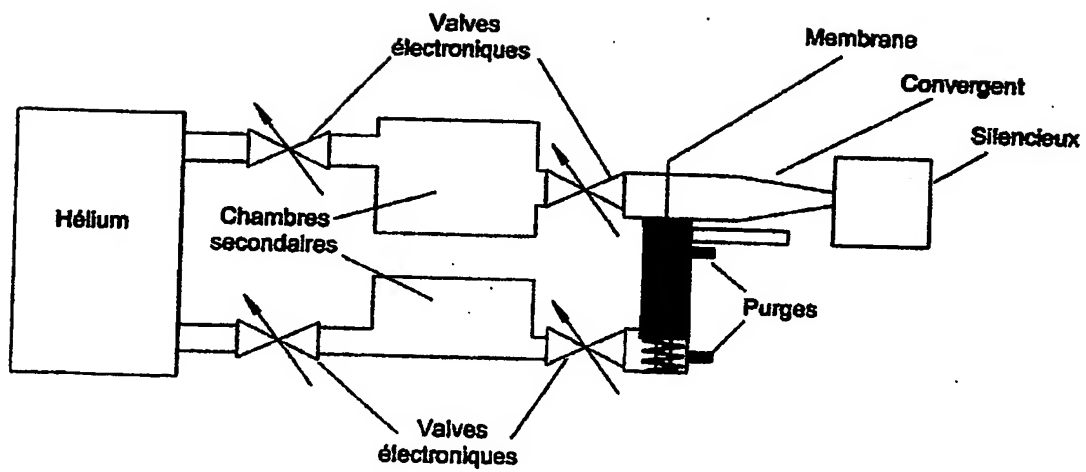


Figure 5